



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

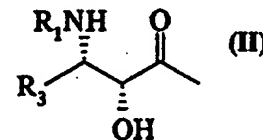
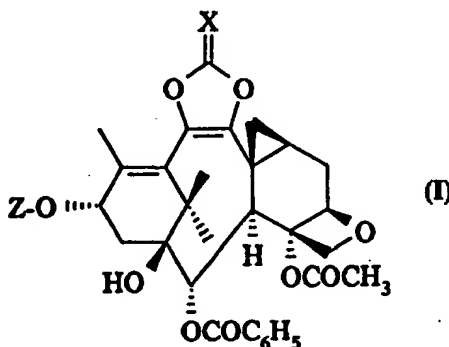
(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 305/14, 493/10, A61K 31/335</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/01259</b>
			(43) Date de publication internationale: 18 janvier 1996 (18.01.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00885 (22) Date de dépôt international: 3 juillet 1995 (03.07.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/08198                      4 juillet 1994 (04.07.94)                      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).			(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

## (57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I). In general formula (I), X is an oxygen or sulphur atom; Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R<sub>1</sub> is an optionally substituted benzoyl radical or a radical R<sub>2</sub>-O-CO- where R<sub>2</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical, and R<sub>3</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical. The novel products of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antineoplastic properties.



## (57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formules générales (I), (II). Dans la formule générale (I), X représente un atome d'oxygène ou de soufre, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphthyle ou hétérocyclyle aromatique. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

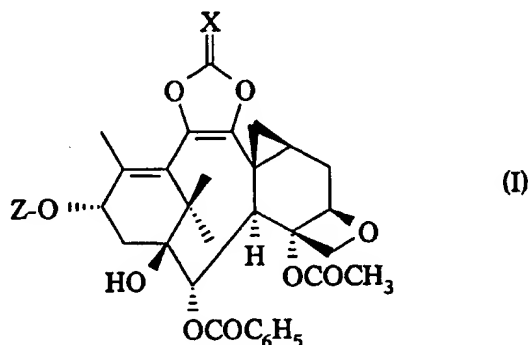
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Licchtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

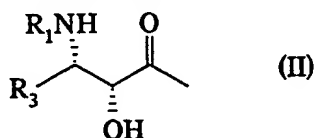
**NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- 10  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente :
- 15 - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants
- 20 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6
- 25 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle

(éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- 5 - un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- 10 - ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- $R_3$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de
- 15 carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle,
  - 20 alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, trifluorométhoxy et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino,
  - 25 alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et
  - 30 alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

- De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et
- 35 les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio,

aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux  
5 contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R<sub>3</sub> sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou  
10 plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10  
15 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle,  
20 alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

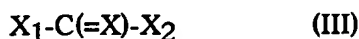
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène, Z représente un atome  
25 d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques  
30 ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de  
35 formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène, Z représente un

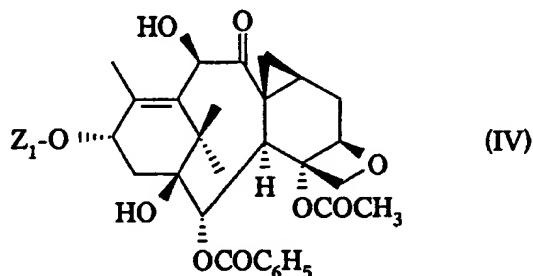
atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

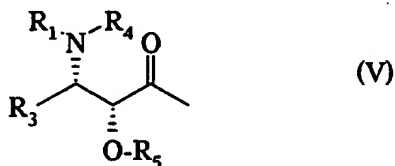
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un dérivé carbonylé ou thiocarbonylé, qui permet de former un carbonate ou un thiocarbonate, de formule générale :



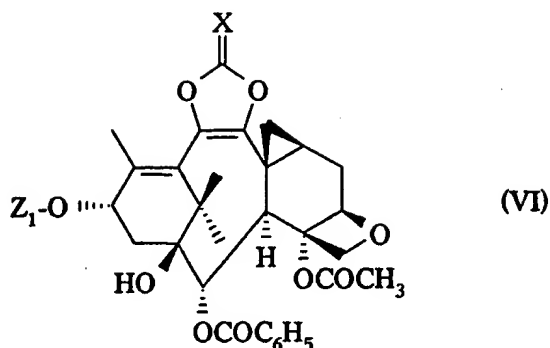
dans laquelle X est défini comme précédemment,  $X_1$  représente un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore ou un radical imidazolyl-1 et  $X_2$  représente un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore ou un radical imidazolyl-1 ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, sur un produit de formule générale :



dans laquelle  $Z_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment, ou bien  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble un hétérocycle, pour obtenir un produit de formule générale :



suivi éventuellement du remplacement des groupements protecteurs  $R_5$  et/ou  $R_4$  et  $R_5$  portés par  $Z_1$  par des atomes d'hydrogène.

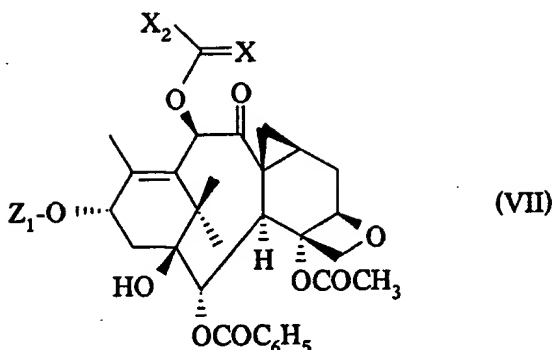
Lorsque  $Z_1$  représente un radical de formule générale (V), de préférence,  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

Lorsque  $R_4$  représente un atome d'hydrogène,  $R_5$  représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyl ou tétrahydropyrannyle.

Lorsque  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Les agents réactifs qui permettent de préparer un carbonate ou un thiocarbonate à partir d'un  $\alpha$ -céto-alcool sont généralement choisis parmi le N-carbonyldiimidazole, le phosgène, le thiophosgène, les chloroformiates d'alcoyle et les chlorothioformiates d'alcoyle.

Selon les conditions de mise en réaction du produit de formule générale (III) avec le produit de formule générale (IV), il est possible de passer intermédiairement par un produit de formule générale :



dans laquelle  $X$ ,  $X_2$  et  $Z_1$  sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction d'un produit de formule générale (III) sur un produit de formule générale (IV) est effectuée en opérant dans un solvant organique choisi de préférence parmi les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène ou les xylènes et les éthers tels que l'éther éthylique, l'éther diisopropylique ou le tétrahydrofur éventuellement en présence d'un agent de condensation choisi de préférence parmi les amines tertiaires telles que la triéthylamine, la diméthylaniline, la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine à une température comprise entre  $-40^\circ\text{C}$  et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'activer la fonction hydroxy en position 10 du produit de formule générale (IV) sous forme d'un alcoolate de métal alcalin qui peut être obtenu par action d'un dérivé organométallique tel qu'un alcoylure métallique comme le butyllithium, un halogénure d'alcoylmagnésium ou un amidure tel que le diisopropylamidure de lithium.

Généralement, le produit de formule générale (VII) est obtenu en opérant à une température inférieure à  $50^\circ\text{C}$  en l'absence d'agent de condensation. Le produit de formule générale (VI) est alors obtenu par chauffage du produit de formule générale (VII) à une température supérieure à  $50^\circ\text{C}$  en présence d'un agent de condensation tel que défini ci-dessus.

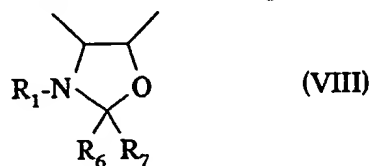
Le remplacement des groupements protecteurs  $R_5$  et/ou  $R_4$  et  $R_5$  portés par  $Z_1$  par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul



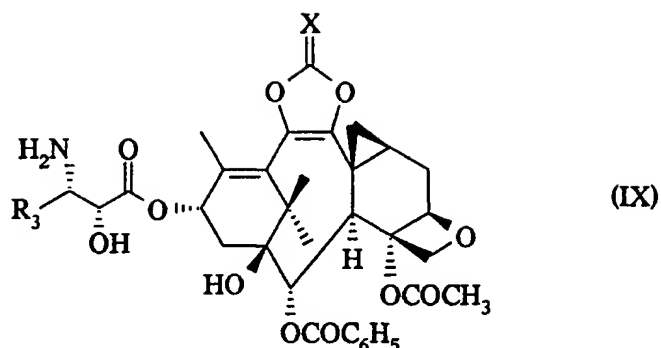
ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C ou par hydrogénation catalytique ou par action d'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou acide fluorhydrique-pyridine.

2) lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, de la manière suivante :

a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyl, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R<sub>6</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (VI) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle  $X$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment et  $Y$  représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste  $-O-R_2$  ou  $-O-CO-O-R_2$ , pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle  $Z$  représente un radical de formule générale (II).

De préférence, le produit de formule générale (VI) est traité par l'acide formique à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

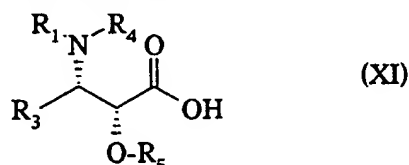
De préférence, l'acylation du produit de formule générale (IX) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (X) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de *n*-butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre  $0$  et  $50^\circ\text{C}$ , de préférence voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical  $R_2O-CO-$  dans lequel  $R_2$  est défini comme précédemment,  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et  $R_7$  représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide *p*-toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité

stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

5 Le produit de formule générale (IV) peut être obtenu dans les conditions décrites dans le brevet français FR 2 698 871

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène  
10 au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, ou d'un dérivé de cet acide, suivi du remplacement des groupements protecteurs R<sub>5</sub> et/ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

15 L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (XI) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

20 L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XI) sous forme d'anhydride en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

25 L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XI) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés,  
30 hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de  
5 formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad.  
10 Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le  
15 mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une  
20 expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la  
25 doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

L'exemple suivant illustre la présente invention.

#### EXEMPLE

Une solution contenant 500 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4α  
30 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthylène-7,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α et 270 mg de carbonyl-1,1'-diimidazole dans 15 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre est chauffée, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 55°C pendant 45 minutes. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est directement purifié par chromatographie à pression atmosphérique  
35 sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,4 cm de diamètre

[éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (20-80 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que les produits recherchés sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 0,32 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (imidazolyl-1 carbonyloxy)-10 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche et 0,04 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  carbonyldioxy-9,10 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  nor-19 taxadiène-9,11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Une solution contenant 320 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  (imidazolyl-1 carbonyloxy)-10 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , 31 mg de carbonyl-1,1'-diimidazole et 16 mg de N,N'-diméthylamino-4 pyridine dans 4 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre est chauffée, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 110°C pendant 20 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est purifié directement par chromatographie à pression atmosphérique sur 20 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1,6 cm de diamètre [éluant : méthanol-dichlorométhane (3-93 en volumes)] en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 0,13 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  carbonyldioxy-9,10 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  nor-19 taxadiène-9,11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Une solution de 170 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  carbonyldioxy-9,10 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  nor-19 taxadiène-9,11 yle-13 $\alpha$  dans 1,8 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'éthanol est agitée, à une température voisine de 5°C, pendant 3 heures. On ajoute encore 0,9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'éthanol. Après 2 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué par 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est lavée avec 4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 2 fois 4 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur sulfate de

- magnésium, filtrée sur verre fritté et concentrée sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 124 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince [5 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 0,5 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, éluant : mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes)].
- Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 62 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince [2 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, épaisseur 1 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, éluant : mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes)].
- Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 38 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  carbonyldioxy-9,10 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  nor-19 taxadiène-9,11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm): 1,23 (s, 3H :  $\text{CH}_3$  ; 1,30 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,40 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,51 - 1,67 et 1,78 (3 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 19 et H en 7) ; 1,73 (s, 1H : OH en 1) ; 1,75 (d,  $J = 1$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,14 et de 2,30 à 2,40 (respectivement d large ( $J = 16$  Hz) et mt, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,20 et 2,38 (2dd,  $J = 15$  et 8,5 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,28 (s, 3H :  $\text{COCH}_3$ ) ; 3,29 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H : H en 3) ; 3,39 (d large,  $J = 5$  Hz, 1H : OH en 2') ; 4,07 et 4,31 (2d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,61 (dd,  $J = 5$  et 2,5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,73 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,23 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 3') ; 5,34 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH) ; 5,68 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,16 (t large,  $J = 8.5$  Hz, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,58 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,10 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,10 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,8 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on ajoute 1,5 g de chlorure de sodium et 0,5 g de tamis moléculaire 4Å. Le mélange réactionnel est porté au reflux, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 1 heure, ramené à une température voisine de 20°C, et filtré sur verre fritté. Le résidu solide est rincé par 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont rassemblés, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés sur verre fritté et concentrés sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,6 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (20-80 en volumes)] en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 0,91 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,9 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre et 0,68 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -35°C, on ajoute goutte à goutte 0,54 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à -35°C, 90 minutes à une température voisine de -5°C, puis additionné à une température voisine de -15°C de 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,4 g d'une huile jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,2 cm de diamètre

[éluant : méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,23 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue jaune pâle.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 3,95 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 7 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est chauffée sous agitation, sous atmosphère d'argon, jusqu'à une température voisine de 60°C, puis additionnée de 2 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 2 fois 15 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est additionné de 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,57 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 6 cm de diamètre (gradient d'élution : méthanol-dichlorométhane de 0-100 à 2-98 en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 2,52 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant



le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de

coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

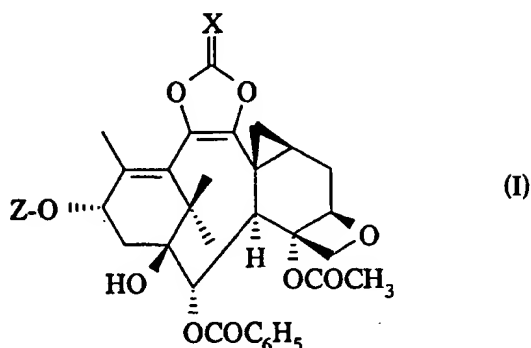
**EXEMPLE**

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

- 5 La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

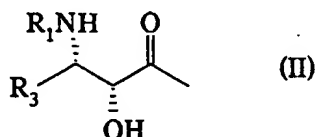
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

- 5       - X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  
        - Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- 10       R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :
- 15       - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4
- 20       atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle
- 25       (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les

atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs  
5 atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement  
10 substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

$R_3$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs  
15 atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, trifliorométhoxy et trifluoro-  
20 méthyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, ayles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano,  
25 carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux ayles sont des  
30 radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels X représente un atome d'oxygène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical alcoyle  
35 contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone,

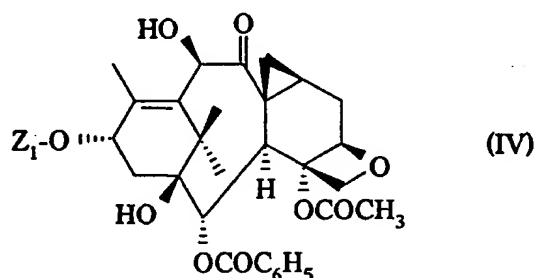
cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou 5.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels X représente un atome d'oxygène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5.

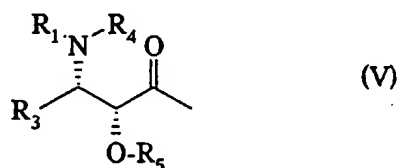
4 - Procédé de préparation d'un taxoïde selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé carbonylé ou thiocarbonylé de formule générale :



dans laquelle X est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3,  $X_1$  représente un atome d'halogène ou un radical imidazolyl-1 et  $X_2$  représente un atome d'halogène ou un radical imidazolyl-1 ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, sur un produit de formule générale :

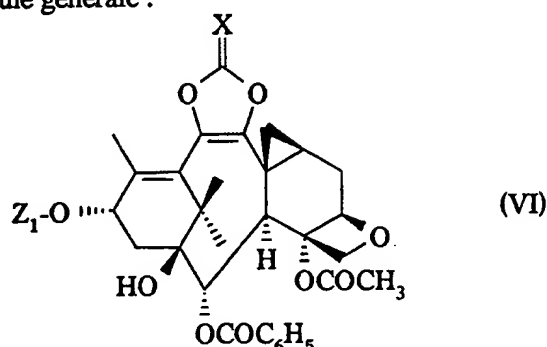


dans laquelle  $Z_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3, ou bien  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  représente un groupement protecteur de la

fonction hydroxy, et ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble un hétérocycle, pour obtenir un produit de formule générale :

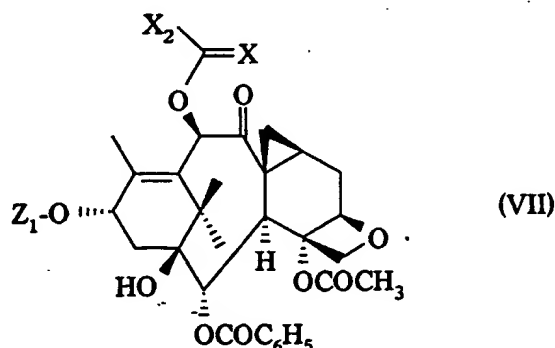


suivi éventuellement du remplacement des groupements protecteurs R<sub>5</sub> et/ou R<sub>4</sub> et

5 R<sub>5</sub> portés par Z<sub>1</sub> par des atomes d'hydrogène.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on effectue la réaction dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aromatiques et les éthers éventuellement en présence d'un agent de condensation choisi parmi les amines tertiaires à une température comprise entre -40°C et la température de reflux du

10 mélange réactionnel en passant éventuellement par un intermédiaire de formule générale :



dans laquelle X, X<sub>2</sub> et Z<sub>1</sub> sont définis comme dans la revendication 4.

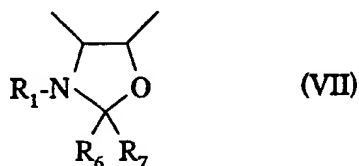
15 6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs R<sub>5</sub> et/ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> portés par Z<sub>1</sub> par des atomes d'hydrogène est effectué de la manière suivante :

1) lorsque R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé  
20 seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les



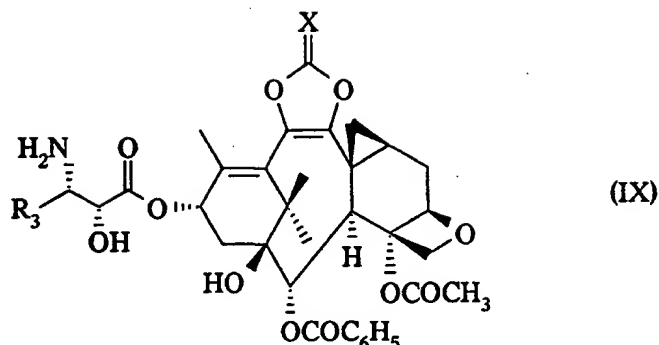
éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C ou par hydrogénation catalytique ou par action d'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou acide fluorhydrique-pyridine.

- 5 2) lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble un cycle oxazolidine de formule générale :



- 10 dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle  
 15 contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou  
 20 bien R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du  
 25 groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, de la manière suivante :

- 20 a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyl, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R<sub>6</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>6</sub> et  
 25 R<sub>7</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (VI) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle X et R<sub>3</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

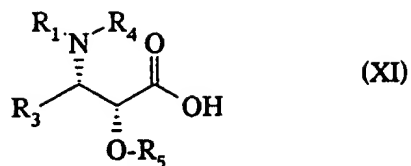


dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-O-R<sub>2</sub>, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II)

- 10           b) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène, le
- 15   remplacement du groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures
- 20   aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

7 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de selon la revendication 1 pour lequel Z représente un atome

25   d'hydrogène au moyen d'un acide de formule générale :



5 dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3 et  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme dans la revendication 4, ou d'un dérivé de cet acide, puis remplace les groupements protecteurs  $R_5$  et/ou  $R_4$  et  $R_5$  par des atomes d'hydrogène dans les conditions de la revendication 7.

8 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou pharmacologiquement actifs.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 95/00885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D305/14 C07D493/10 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 21173 (ABBOTT) 28 October 1993 see claims -----	1-3,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 1995

Date of mailing of the international search report

- 5. 09. 95

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00885

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9321173	28-10-93	AU-B- 4286393	18-11-93
		CA-A- 2130578	28-10-93
		EP-A- 0639186	22-02-95
		JP-T- 7505887	29-06-95
		US-A- 5352806	04-10-94
		US-A- 5440056	08-08-95
<hr/>			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deri Internationale No  
PCT/FR 95/00885

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D305/14 C07D493/10 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,93 21173 (ABBOTT) 28 Octobre 1993 voir revendications -----	1-3,8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 Août 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 5. 09. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 95/00885

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9321173	28-10-93	AU-B- 4286393	18-11-93
		CA-A- 2130578	28-10-93
		EP-A- 0639186	22-02-95
		JP-T- 7505887	29-06-95
		US-A- 5352806	04-10-94
		US-A- 5440056	08-08-95
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**